

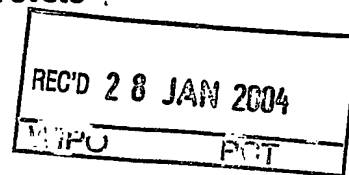


Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

EPO3/13373



Bescheinigung

Certificate

Attestation

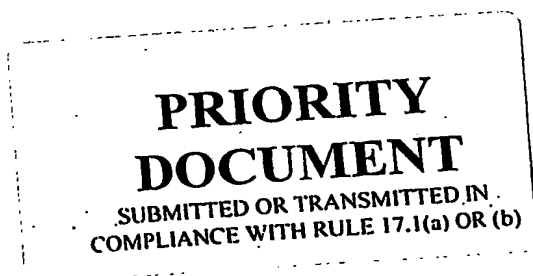
Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02028596.1



Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:  
Application no.: 02028596.1  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 20.12.02  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

MERCK PATENT GmbH  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt  
ALLEMAGNE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Substituierte Benzdioxepine

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

C07D405/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE SI SK

**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung**

**64271 Darmstadt**

**EPO - Munich  
5**

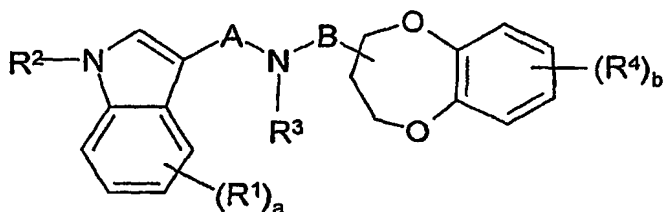
**20. Dez. 2002**

## **Substituierte Benzdioxepine**

**Substituierte Benzdioxepine**

Die Erfindung betrifft substituierte Benzdioxepine der Formel I

5



I

worin

10

$R^1$  unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl,  $(CH_2)_mOD$ ,  $(CH_2)_mCN$ ,  $(CH_2)_mCOR^5$  oder  $(CH_2)_mCH_2R^5$  wobei  $m=0$  oder 1 ist

15

$R^2, R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,

20

$R^4$  unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Heteroalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CN,  $COR^5$  oder OH,

$R^5$  für OD,  $NH_2$ , NHD oder  $ND_2$ ,

25

A für  $C_nH_{2n}$  mit  $n=2, 3$ , oder 4,

B für  $C_pH_{2p}$  mit  $p=0, 1, 2, 3$  oder  $4$  steht,

D unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Aryl oder ArAlkyl,

a, b für 0, 1 oder 2 und

Hal für F, Cl, Br oder I steht,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate.

Substituierte Benzdioxepine und deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Hypertension sind zum Beispiel in DE 2847623, BE 613210, BE 613212 und BE 613215 beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die sich zur Herstellung von Arzneimitteln eignen.

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze und Solvate besonders wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem zeigen sie besondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5HT-Wiederaufnahme hemmende und 5HT<sub>1A</sub>-agonistische Wirkungen sowie zum Teil eine sehr hohe Affinität zum 5HT<sub>4</sub> Rezeptor-Subtyp. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ferner serotonin-agonistische oder antagonistische Eigenschaften.

- Verbindungen der Formel I weisen besonders wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Die Verbindungen sind besonders für die Herstellung von Arzneimitteln für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika und Hypertonika geeignet. Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie sowie zur Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinsonscher Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen sowie Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie).
- Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung und/oder von entzündlichen Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, von funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere der Irritable bowel Syndroms oder zur Behandlung der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte Obstipation, von Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe und Fibromyalgia eingesetzt werden.
- Die Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen sowie zur Behandlung von postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus.

Weitere Anwendungen finden die Verbindungen der Formel I in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder Blasenneurose.

Zum ex-vivo Nachweis der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung kann zum Beispiel die synaptosomale Aufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23-33) und der p-Chloramphetamin-antagonismus (Fuller et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119) herangezogen werden.

Bindungseigenschaften der Verbindungen der Formel I lassen sich zum Beispiel durch den 5-HT<sub>1A</sub>-(Serotonin)-Bindungstests bestimmen (Matzen et al., J. Med. Chem., 43 (2000), 1149-1157, insbesondere Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol.: 140 (1987), 143-155).

Zur Bestimmung der Bindungseigenschaften der Verbindungen der Formel I an den 5-HT<sub>4</sub> Rezeptor kann der Test nach Grossman et al. herangezogen werden (Grossman et al., Br. J. Pharmacol. 109, (1993), 618-24).

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate als Liganden der 5 HT<sub>1A</sub> Rezeptoren und/oder der 5HT<sub>4</sub> Rezeptoren mit gleichzeitig starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäss die Verbindungen der Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie

deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate als Liganden der 5HT<sub>1A</sub> Rezeptoren und/oder der 5HT<sub>4</sub> Rezeptoren mit gleichzeitig starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie sowie Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie), entzündliche Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere des Irritable bowel Syndroms, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte Obstipation, Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe, Fibromyalgia, Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen, postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus, Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder Blasenneurose.

Gegenstand der Erfindung ist demgemäss auch die Verwendung der Verbindungen nach Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie

sowie Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie), entzündliche Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere des Irritable bowel Syndroms, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der nicht mit einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere opioid-induzierte Obstipation, Arthritis, Migräne, Psoriasis oder anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe, Fibromyalgia, Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeitsreaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen, Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen, postoperativen Schmerzen sowie des häufig nach Abdominaloperationen auftretenden Ileus, Erkrankungen der Blase, insbesondere der Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder Blasenneurose.

Die Verbindungen der Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Racemate sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate können als Arzneimittelwirkstoff in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)

beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

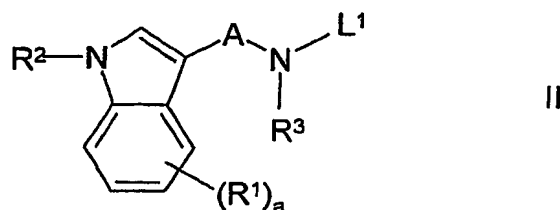
Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III, vorzugsweise mit Verbindungen der Formel IIIa oder Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

10

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man

15

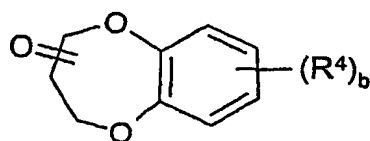
a) eine Verbindung der Formel II



20

worin  $L^1$  H oder ein Metallion bedeutet und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A und a die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

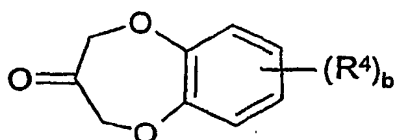
b) mit einer Verbindung der Formel III,



III

vorzugsweise mit einer Verbindung der Formel IIIa,

5



IIIa

wobei in Formel III und IIIa  $R^4$  und b die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

10

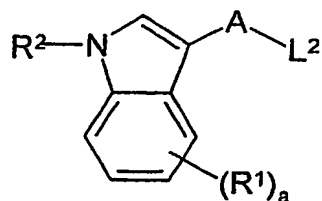
- c) gegebenenfalls einen Reduktionsschritt durchführt und
- d) gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

15

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man

20

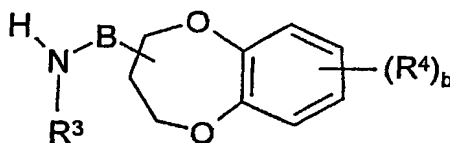
- a) eine Verbindung der Formel IV



IV

5 worin  $L^2$  Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und  $R^1$ ,  $R^2$ , A und a die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

b) mit einer Verbindung der Formel V,



V

10 worin  $R^3$ ,  $R^4$ , B und b die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

15 umsetzt, und gegebenenfalls

c) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

20 Die erfindungsgemäßen Verfahren können im Sinne einer Eintopfreaktion durchgeführt werden, d. h. auf Isolierungs- und/oder Reinigungsschritte wird so weit wie möglich verzichtet und nur das gewünschte Endprodukt wird gereinigt und/oder isoliert. Alternativ kann nach jedem der genannten Reaktionsschritte ein Reinigungs- und/oder Isolierungsschritt durchgeführt

werden. Auch gemischte Formen der vorstehend beschriebenen Verfahrenswesen sind denkbar.

5 Geeignete Reinigungs- und Isolierungsschritte sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

10 Die Ausgangsstoffe, z. B. die Verbindungen der Formel II, III, IIIa, IV oder V können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu der Verbindung der Formel I umsetzt.

15 Die Umsetzung sowohl der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III, bevorzugterweise mit den Verbindungen der Formel IIIa als auch die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit den Verbindungen der Formel V erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel.

20 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-  
25 monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitrover-

bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Als säurebindende Mittel kommen alle in der organischen Synthesechemie üblichen Basen, sowohl anorganische als auch organische, bevorzugt organische Basen, in Betracht. Beispiele für geeignete organische Basen sind Triethylamin, Diisopropylamin (DIPEA), Dimethylanilin, Pyridin oder 10 Chinolin. Auch der Zusatz einer anorganischen Base, wie beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums, kann günstig sein.

15 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III oder IIIa erfolgt in der Regel ebenfalls in einem der oben genannten inerten Lösungsmittel. Ebenfalls kann es zweckmäßig sein, anschließend an die Umsetzung der Verbindung der Formel II und III beziehungsweise IIIa einen Reduktionsschritt durchzuführen. Geeignete 20 Reduktionsschritte sind dem Fachmann bekannt. Vorzugsweise kann der Reduktionsschritt durch Reduktion mit Metallhydriden, beispielsweise komplexen Metallhydriden, durchgeführt werden. Beispiele für Metallhydride sind Natriumhydrid, Kalziumhydrid, Natriumboratanat und Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder 25  $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$  sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{LiBr}$ . Bevorzugt ist die Reduktion mit komplexen Metallhydriden, wie  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{LiAlH}_4$ . besonders bevorzugt ist die Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$ . Als 30 Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether, wie Diethylether, Di-

n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan, sowie Kohlenwasserstoffe, wie Benzol. Für eine Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet.

5

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ , normalerweise zwischen  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt zwischen  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  und insbesondere zwischen etwa  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  und etwa  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

10

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht verträglichen Säuren, z.B.

15

20

25

Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vor- oder nachstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Alkyl einen linearen oder verzweigten Alkylrest, vorzugsweise einen unverzweigten Alkylrest, der 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, oder 3 C-Atome aufweist und ein- oder mehrfach mit Halogen (Hal), z. B. perfluoriert, sein kann. Wenn ein Alkylrest mit Halogen substituiert ist, weist er vorzugsweise, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrests, 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome auf. So kann beispielsweise eine Methylgruppe (Alkylrest mit 1 Kohlenstoffatom) 1-, 2- oder 3-fach mit Halogen substituiert sein, und eine Ethylgruppe (Alkylrest mit 2 Kohlenstoffatomen) 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-fach mit Halogen substituiert sein.

15 Für Alkylgruppen mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen gilt vorzugsweise das gleiche wie für Ethylgruppen. Besonders bevorzugt steht Alkyl für Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt für Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch für n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl.

25 Der Ausdruck Alkoxy um fasst die Reste -O-Alkyl, wobei Alkyl die oben genannte Bedeutung hat. Bevorzugt sind die Reste Methoxy, Ethoxy und Propoxy.

Der Ausdruck "Alkoxyalkyl" umfaßt vorzugsweise geradkettige Reste der Formel  $C_uH_{2u+1}-O-(CH_2)_v-$ , worin u und v jeweils unabhängig voneinander

1, 2, 3 oder 4 bedeuten, wobei die Summe aus u und v 5 jedoch nicht überschreitet. Besonders bevorzugt ist u = 1 und v = 1, 2, 3 oder 4.

Der Ausdruck "Aryl" umfasst vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten Benzolring, z.B. einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder ein unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach substituiertes System aus Benzolringen, wie zum Beispiel Anthracen-, Phenanthren- oder Naphtalen-Ringsysteme. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen Alkyl-, Alkoxy-, Oxo-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Cyano- und Halogen-Reste.

Der Ausdruck "Aralkyl" umfasst vorzugsweise einen Arylrest wie obenstehend definiert, verbunden mit einem Alkylrest wie obenstehend definiert. Beispiele für geeignete Aralkylreste umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Benzyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl und dergleichen.

Der Ausdruck "Heteroalkyl" umfasst vorzugsweise einen Alkylrest wie obenstehend definiert, in dem ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch mindestens ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom ersetzt sind, z. B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z. B. Kethoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Cyano- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe, Polyoxyethylen- oder -propylenreste oder Polythioethylen- oder propylenreste.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet  $L^1$  vorzugsweise H oder eine die Aminofunktion aktivierende Gruppe, beispielsweise ein Metallion. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutet  $L^1$  H. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Bei mehrwertigen Metallionen bildet sich oft ein Komplex aus Metallion und zwei oder mehreren Verbindungen der Formel III, wobei der Komplex stöchiometrisch in der Regel so viele

Verbindungen der Formel III umfasst, wie es der Wertigkeit des Metallion entspricht.

5 In den Verbindungen der Formel IV bedeutet  $L^2$  vorzugsweise Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe, insbesondere eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe, wie eine Alkylsulfonyloxy-Gruppe mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy-Gruppe mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy), oder eine Diazoniumgruppe. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform  
10 bedeutet  $L^2$  Cl.

Der Ausdruck Solvate im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst einen Komplex variabler Stöchiometrie aus einer gelösten Verbindung nach Formel 1 oder einem Salz davon und einem in Bezug auf die biologische  
15 Aktivität der Verbindung nach Formel I inerten Lösungsmittel. Beispiele für geeignete Lösungsmittel umfassen zum Beispiel Wasser, Methanol, Ethanol oder Essigsäure.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin die Reste  $R^2$  und  $R^3$  für H stehen, wobei  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, B, D, a, b und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

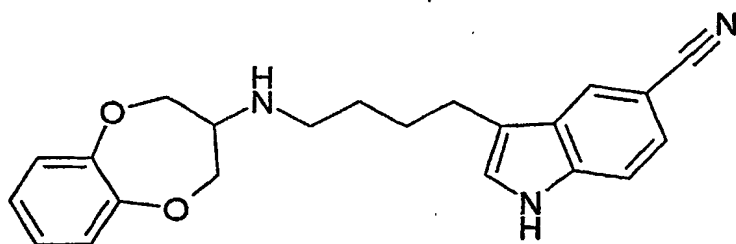
25 Weiterhin sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin die Reste  $R^2$  und  $R^3$  für H und mindestens ein Rest  $R^1$  für  $(CH_2)_mCN$  steht, wobei  $R^4$ ,  $R^5$ , A, B, D, a, b, m und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Unter diesen Verbindungen sind die diejenigen Verbindungen, bei denen  $R^1$  in 5-Stellung des Indolringes und a vorzugsweise für 1 und m vorzugsweise für  
30 0 steht, besonders bevorzugt.

Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche worin A für  $C_nH_{2n}$  mit  $n = 4$  und B für  $C_pH_{2p}$  mit  $p = 1$  oder 0 steht, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , D, a, b, m und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche worin  $R^1$  für  $(CH_2)_mCN$  in 5-Stellung des Indolringes und a für 1 und m für 0,  $R^2$  und  $R^3$  für H, A für  $C_nH_{2n}$  mit  $n = 4$  und B für  $C_pH_{2p}$  mit  $p = 1$  oder 0 steht, wobei,  $R^4$ ,  $R^5$ , D, und Hal die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

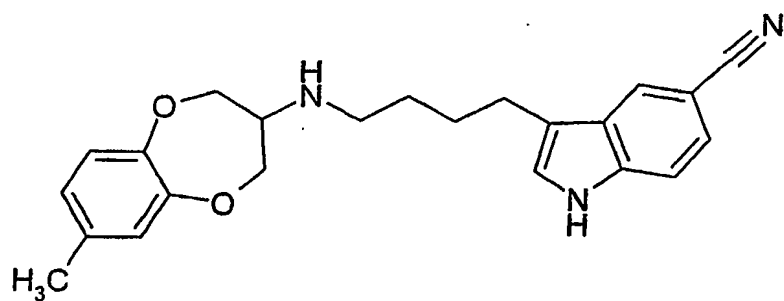
Die vorstehend als bevorzugt genannten Reste sind auch in den Verbindungen der Formeln II, III, IIIa, IV und V bevorzugt.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I ausgewählt unter den folgenden Teilformeln I a bis I e sowie deren physiologisch verträglichen Salzen und Solvaten.



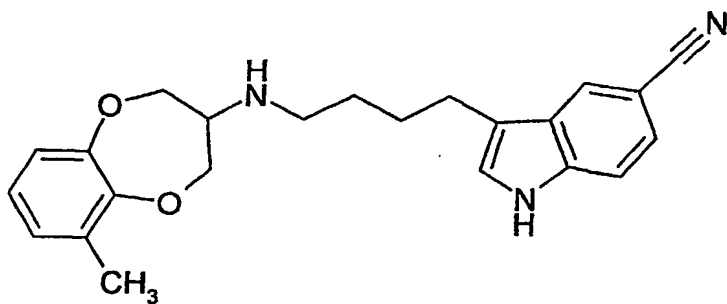
I a

N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indolyl)butylamin



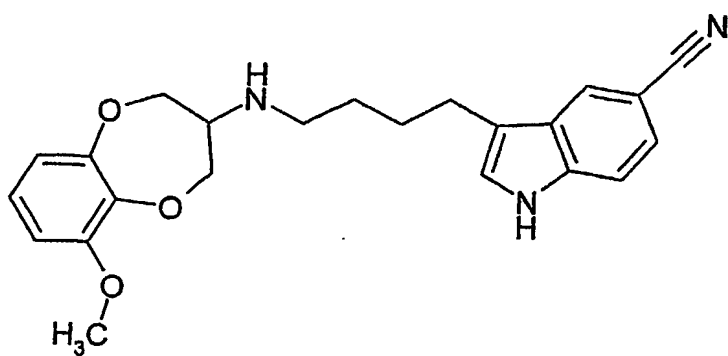
1 b

3-{4-[7-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino]-butyl}-indol-5-carbonitril



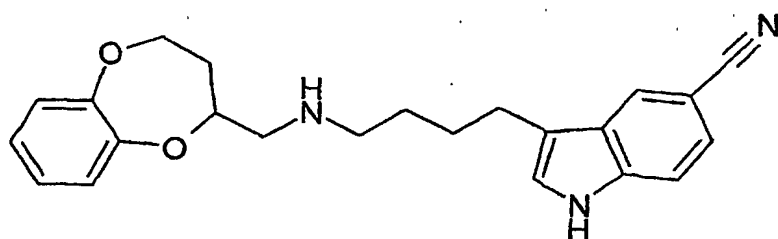
1 c

3-{4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl}-indol-5-carbonitril



1 d

3-[4-(6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril



I e

3-[4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-methylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Formel I können, abhängig von der Auswahl der vorstehend beschriebenen Substituenten und Reste, ein oder mehrere chirale Zentren, insbesondere ein oder mehrere chirale Kohlenstoffatome, aufweisen. Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung

10 definierter Zusammensetzung ein oder mehrere chirale Zentren aufweist, kann diese Verbindung definierter Zusammensetzung in unterschiedlichen Stereoisomeren vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen solchen Stereoisomere erfindungsgemäßer Verbindungen, die sowohl als einzelne, stereochemisch einheitliche Verbindungen, als

15 auch als Gemische zweier oder mehrerer stereochemisch einheitlicher Verbindungen vorliegen können. Im Falle von Gemischen zweier oder mehrerer Stereoisomere können die einzelnen Stereoisomere in unterschiedlichen oder gleichen Anteilen vorliegen. Bei Gemischen aus zwei Stereoisomeren, die in gleichen Anteilen vorliegen und optische Antipoden darstellen, spricht man von racemischen Gemischen.

20 Racemische Gemische von Verbindungen der Formel I sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindungsgemäßen Verbindungen können als Therapeutika, Diagnostika und/oder Kosmetika beziehungsweise zusammen mit einem

25 oder mehreren von den erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedenen Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen in Therapeutika, Diagnostika und oder

Kosmetika verwendet werden. Üblicherweise werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von pharmazeutischen, diagnostischen und/oder kosmetischen Formulierungen eingesetzt. Solche Formulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

Beispiele für solche Formulierungen sind wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthaltende Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Liposome, Salze, Pasten, bioabbaubare Polymere, Nanopartikel, Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Pillen, Granulate, Pulver, Aerosole, Tropfen oder Sprays.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Formulierungen, die wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, können an Mensch oder Tier verabreicht werden, z. B. lokal oder systemisch und insbesondere oral, intravenös, intraperitoneal, subkutan, transdermal, nasal, buccal und/oder iontophoretisch.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO<sub>2</sub> oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologischen verträglichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten Verbindungen mit ähnlichem Wirkprofil verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt.

### **Beispiel 1**

Synthese von N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indol)butylamin (= EMD 76066)

Die Synthese des hier verwendeten Ausgangsmaterials ist literaturbekannt (Sci. Pharm. 201, 69(1), 11-20).

Es werden 4 g (24 mmol) Benzo[b][1,4]dioxepin-3-on und 5,2 g (24 mmol) 3-(4-Aminobutyl)-1H-5-indolcarbonitril in 270 ml Methanol gelöst und für 2h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem der Ansatz auf 10 °C abgekühlt worden

ist, gibt man 1,4 g (36 mmol) Natriumborhydrid portionsweise hinzu und erhitzt nach einer Stunde für eine Stunde zum Rückfluss. Der Ansatz wird zur Trockene eingeeengt und in Essigsäureethylester aufgenommen.

Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Magnesiumsulfat wird der Rückstand mit einem 7:3 Gemisch aus Essigsäureethylester und Isopropanol über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Man erhält 1,86 g (16 %) N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indol)butylamin.

Smp.: 166-168 °C

CHN berechnet: C: 65,39 H: 5,70 N: 8,80

CHN gefunden: C: 65,39 H: 5,82 N: 8,77

[M+H]<sup>+</sup>, (ESI-MS): 362

## **Beispiel 2**

Synthese von 3-[4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-methylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril (= EMD 87322)

Die Synthese des hier verwendeten Ausgangsmaterials ist literaturbekannt (J. Med. Chem. 1984, 27, 570).

a) Bei Raumtemperatur versetzt man eine Suspension von 5,2 g (27 mmol) 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-2-yl)methylamid langsam mit 22,5 ml (81 mmol) RedAl<sup>®</sup>, was zu einer Temperaturerhöhung auf 30 °C führt. Die resultierende Lösung lässt man über 2 h auf Raumtemperatur abkühlen. Man gibt nachfolgend 100 ml Wasser tropfenweise hinzu und extrahiert drei mal mit 30 ml Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

Natriumsulfat getrocknet und nach abfiltrieren des Salzes eingengt.  
Das resultierende Öl (4,3 g; 83 %) ist so sauber, dass es ohne weitere  
Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

- 5           b) In 100 ml Acetonitril löst man 4,3 g (24 mmol) 4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-  
benzobenzodioxepin-3-yl)methylamin und erhitzt die Lösung für eine  
Stunde zum Rückfluss. Nach dem Abkühlen gibt man eine Lösung von  
10       5 g 3-(4-Chlorbutyl)-indol-5-carbonitril hinzu und erhitzt für weitere 18  
h zum Rückfluss (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen der  
Reaktionslösung wird diese zum Rückstand eingengt, mit 250 ml  
Wasser verrührt und drei mal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Nach  
dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das  
Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und die resultierenden  
15       9,2 g Rohsubstanz über eine Kieselgel-Säule gereinigt. Die  
Produktfraktion wurde nach dem Eindampfen aus Essigsäureethylester  
und Pentan gefällt und die resultierenden Kristalle nachfolgend aus  
Diisopropylether und Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält  
0,3 g (4 %) des Produkts als Monohydrat.

20           Smp.: 78 °C  
[M+H]<sup>+</sup>, (ESI-MS): 376

Analog der Beispiele 1 und 2 erhält man die Verbindungen:

25       3-{4-[7-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino]-butyl}-indol-5-  
carbonitril (EMD 85350); [M+H]<sup>+</sup>, (ESI-MS): 376

3-{4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl}-indol-  
5-carbonitril (EMD 87319); [M+H]<sup>+</sup>, (ESI-MS): 376

3-[4-(6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril (EMD 87326);  $[M+H]^+$ , (ESI-MS): 392

### **Beispiel 3**

5

Die Wirksamkeit der Verbindungen nach Formel I wird mit folgenden Untersuchungen überprüft:

10

Die Serotoninwiederaufnahmehemmung wurde mit Hilfe der synaptosomalen Aufnahmehemmung nach Wong et al. (Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23- 33) untersucht.

15

Die Bindungseigenschaften zu dem 5HT1A Rezeptor wurde mit Hilfe des 5-HT1A-(Serotonin)-Bindungstests bestimmt (Matzen et al., J. Med. Chem., 43 (2000), 1149-1157, insbesondere Seite 1156 mit Verweis auf Eur. J. Pharmacol.: 140 (1987), 143-155).

20

Zur Bestimmung der Bindungseigenschaften an den 5-HT4 Rezeptor wurde der Test nach Grossman et al. herangezogen (Grossman et al., Br. J. Pharmacol. 109, (1993), 618-24).

Dabei wurden folgende Werte gefunden:

Verbindung	5HT1A (IC <sub>50</sub> in nmol/l)	5HT4 (IC <sub>50</sub> in nmol/l)	SSRI (IC <sub>50</sub> in nmol/l)
EMD 76066	0,5	n.d.	8,0
EMD 87322	4,0	8,4	0,6
EMD 85350	3,0	n.d.	4,0
EMD 87319	2,0	n.d.	3,0
EMD 87326	0,6	n.d.	1,0

n.d. = nicht durchgeführt

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

5      **Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100 g des Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10      **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g des Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15      **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g des Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

20      **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg des Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

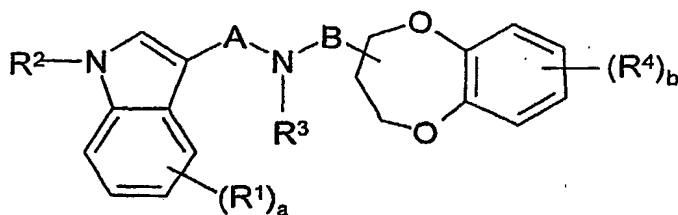
30

EPIC Munich  
20. Dez. 2002

## Patentansprüche

### 1) Benzdioxepine der Formel I

5



worin

10

$R^1$  unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl,  $(CH_2)_mOD$ ,  $(CH_2)_mCN$ ,  $(CH_2)_mCOR^5$  oder  $(CH_2)_mCH_2R^5$  wobei  $m=0$  oder 1 ist,

15

$R^2, R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen,

20

$R^4$  unabhängig voneinander ausgewählt ist unter Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Heteroalkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Hal, CN,  $COR^5$  oder OH,

$R^5$  für OD,  $NH_2$ , NHD oder  $ND_2$ ,

25

A für  $C_nH_{2n}$  mit  $n=2, 3$ , oder 4,

B für  $C_pH_{2p}$  mit  $p=0, 1, 2, 3$  oder 4 steht,

D unabhängig voneinander ausgewählt ist unter H, Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Alkoxyalkyl mit 2 bis 5 C-Atomen, Aryl oder ArAlkyl

5

a, b für 0, 1 oder 2 und

Hal für F, Cl, Br oder I steht

10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate.

2) Benzdioxepine der Formel I gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste  $R^2$  und  $R^3$  für H stehen.

15

3) Benzdioxepine der Formel I gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Reste  $R^2$  und  $R^3$  für H und mindestens ein Rest  $R^1$  für  $(CH_2)_mCN$  steht.

20

4) Benzdioxepine der Formel I gemäss Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein  $(CH_2)_mCN$  in 5-Stellung des Indolringes und a vorzugsweise für 1 und m vorzugsweise für 0 steht.

25

5) Benzdioxepine der Formel I gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass A für  $C_nH_{2n}$  mit  $n = 4$  und B für  $_pH_{2p}$  mit  $p = 1$  oder 0 steht.

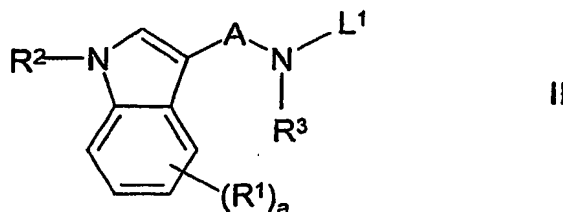
30

6) Benzdioxepine der Formel I gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  für  $(CH_2)_mCN$  in 5-Stellung des Indolringes und a für 1 und m für 0,  $R^2$  und  $R^3$  für H, A für  $C_nH_{2n}$  mit  $n = 4$  und B für  $C_pH_{2p}$  mit  $p = 1$  oder 0 steht.

- 7) Benzdioxepine der Formel I gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 5 N-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-4-(5-cyano-3-indolyl)butylamin ,
- 3-{4-[7-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino]-butyl}-indol-5-carbonitril,
- 3-{4-(6-Methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl}-indol-5-carbonitril,
- 10 3-[4-(6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-ylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril und
- 3-[4-(3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-3-yl)-methylamino)-butyl]-indol-5-carbonitril.

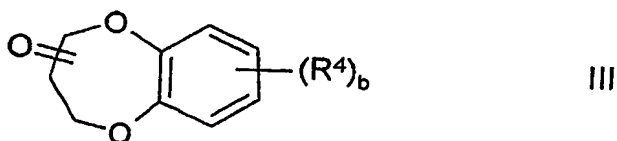
- 8) Verfahren zur Herstellung von Benzdioxepinen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



worin L¹ H oder ein Metallion bedeutet und R¹, R², R³, A und a die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

b) mit einer Verbindung der Formel III,



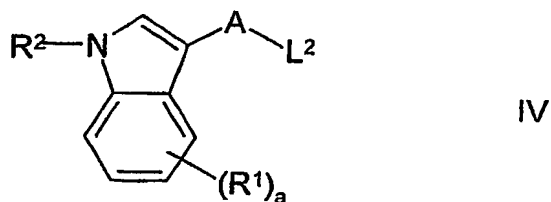
wobei in Formel III und IIIa  $R^4$  und  $b$  die vor- und nachstehend für die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt und gegebenenfalls

c) gegebenenfalls einen Reduktionsschritt durchführt und

d) gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

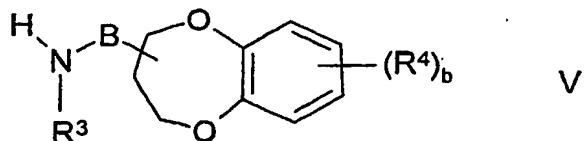
9) Verfahren zur Herstellung von Benzdioxepinen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7 sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel IV



worin  $L^2$  Cl, Br, I, OH, eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine Diazoniumgruppe bedeutet und  $R^1$ ,  $R^2$ , A und  $a$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

b) mit einer Verbindung der Formel V,



worin  $R^3$ ,  $R^4$ , B und b die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt, und gegebenenfalls

c) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

- 10) Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate als Arzneimittel.
- 11) Verwendung der Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedener Erkrankungen wie z.B. Schlaganfall, cerebrale Ischämie sowie Minderung von Folgeschäden einer Ischämie, Traumata, Hypoglykämie, Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, ALS, Morbus Alzheimer, Lewy bodies Dementia oder Huntington Syndrom, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, Schlafstörungen, entzündungsbedingte Hyperalgesie, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen (Hypoxie), entzündliche Darmerkrankungen und der damit verbundenen Krankheitssymptome, funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Schmerzen und/oder einer vermehrten oder verminderten Peristaltik einhergehen, insbesondere des Irritable

5                    bowel Syndroms, zur Behandlung und/oder Prophylaxe der nicht mit  
einem Ulkus verbundenen Dyspepsie, Obstipation, insbesondere  
opiod-induzierte Obstipation, Arthritis, Migräne, Psoriasis oder  
anderen juckenden Hauterkrankungen, Dysmenorrhoe, Fibromyalgia,  
Schmerzzuständen, insbesondere von Schmerzüberempfindlichkeits-  
reaktionen auftretend bei Rückenleiden, Brandverletzungen,  
Sonnenbrand und rheumatischen Erkrankungen, postoperativen  
Schmerzen sowie des häufig nach Abdominaloperationen  
auftretenden Ileus, Erkrankungen der Blase, insbesondere der  
10                    Reizblase, auch irritable bladder, Zytalgie, Zystalgie, Neuralgia oder  
Blasenneurose.

12) Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung,  
dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der  
15                    Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer  
physiologisch verträglichen Salze oder Solvate zusammen mit  
mindestens einem festen, flüssigen oder halbfesten Träger- oder  
Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

13) Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie  
einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel  
I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und/oder eines ihrer  
20                    physiologisch verträglichen Salze oder Solvate enthält.

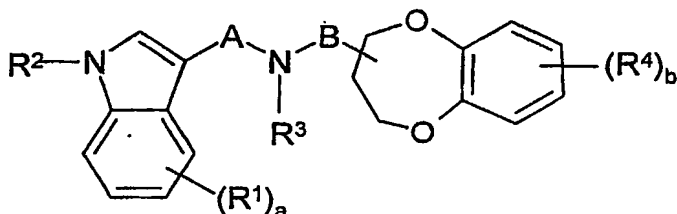
25

30

## Zusammenfassung

### Benzdioxepine der Formel I

5



I

10

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Solvate, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, B, a und b die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind Liganden der 5HT<sub>1A</sub> Rezeptoren und/oder der 5HT<sub>4</sub> Rezeptoren mit gleichzeitig starker Serotonin-Wiederaufnahmehemmung. Sie können zur Behandlung und Prophylaxe verschiedener Erkrankungen eingesetzt werden.

PCT Application  
**EP0313373**

